

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 7 日 (07.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/72882 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 39/395, A61P 7/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03478
- (22) 国際出願日: 2000 年 5 月 30 日 (30.05.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/153383 1999 年 6 月 1 日 (01.06.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山内敏彦 (YAMAUCHI, Toshihiko) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-6-1 Ibaraki (JP). 横浜廣光 (YOKOHAMA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県北相馬郡守谷町松ヶ丘3-1-14 Ibaraki (JP). 小林精一 (KOBAYASHI, Seiichi) [US/JP]; 02478 マサチューセッツ州 ベルモン ト オークレイ ロード 165 Massachusetts (US). 瀬戸敏夫 (SETO, Toshio) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県牛久市栄町3-160-2 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 遠山 勉, 外(TOYAMA, Tsutomu et al.); 〒103-0004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 ヨコヤマビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): JP, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

(54) 発明の名称: 特発性血小板減少性紫斑病予防剤

(57) Abstract: Preventives for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) which contain as the active ingredient a drug inhibiting the interaction between a receptor gp39 mediating the contact-dependent helper effector function on T cell surface and CD40 on antigen presenting cell surface.

(57) 要約:

T 細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体 gp39 と、抗原呈示細胞表面上の CD40 との間の相互作用を阻害する薬剤を有効成分とする特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 予防剤。

WO 00/72882 A1

明細書

特発性血小板減少性紫斑病予防剤

技術分野

本発明は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）予防剤に関する。

従来技術

CD4⁺Th細胞表面上のgp39分子と抗原呈示細胞表面上のCD40分子との相互作用は、CD4⁺Th細胞が抗原呈示細胞表面のクラスII MHC抗原上に呈示された抗原を認識して活性化するのに不可欠であり、この相互作用をgp39アンタゴニスト、例えば抗gp39抗体で阻害すると、CD4⁺Thの不応答性T細胞寛容が誘導される（WO 95/06481）。

また同様にCD4⁺Th細胞表面上のgp39分子とB細胞表面上のCD40分子との相互作用は、B細胞が抗原刺激を受けて抗体産生細胞に分化するためにも不可欠であり、この相互作用をgp39アンタゴニスト、例えば抗gp39抗体で阻害すると、抗体産生が抑制されることが知られている（WO 95/06480）。

この様にgp39アンタゴニストがCD4⁺Th細胞およびB細胞の両方の免疫応答を阻害することから、gp39アンタゴニストを、自己抗原に対して免疫応答して病態を示す自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス（SLE）、ITP等）の治療に応用しようという試みがなされている。

発明の開示

本発明者は、gp39アンタゴニストは、その作用メカニズムから、免疫応答が一旦成立してしまった段階から投与を始めて免疫不応答を誘導するよりも、免疫応答が開始される段階から不応答性を誘導するほうが容易であると予想した。

自己免疫性疾患の多くは、特定の遺伝子と連鎖していることが知られており、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は、低親和性IgGレセプター遺伝子（Fcγ RII A）の遺伝子多型が相関することが示唆されている（Williams et al., British Journal of Haematology 101:779-82, 1998）。今後、1塩基多型（SNPs）地図の

整備が進み、遺伝子診断の手法が高度化して更に相関の強いSNPsが見出されれば、ITPの発症が予知可能となることも推察される。そして、ITP発症が予想される人に対しては、血小板に対する免疫応答が開始される段階から、免疫不応答性を誘導するgp39アンタゴニストを投与すれば、ITP発症後に投与する場合と比較して、より容易に不応答性を誘導できると考えられる。

また、ステロイド剤等の投与により緩解期にあるITPの患者に対してgp39アンタゴニストを投与し、増悪期に誘導される血小板に対する免疫応答を抑制して不応答性を誘導できれば、緩解期を引き延ばすことが可能となり、その治療的価値は高いと考えられる。

そして、本発明者は、遺伝的に加齢に伴ってITP類似の病態（血小板減少症および抗血小板自己抗体産生）を発症するマウス、雄(NZW x BXSB) F₁マウスに、この病態の発症に先だってgp39アンタゴニストである抗gp39抗体を投与することにより血小板減少症および抗血小板自己抗体産生の発症を効果的に予防できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤を有効成分とするITP予防剤を提供する。

また、本発明は、ITP予防剤の製造における、T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤の使用を提供する。

さらに、本発明は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の発症が予測される患者に対し、T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤を投与し、ITPの発症を予防する方法を提供する。

T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤は、好ましくは、抗gp39抗体である。

図面の簡単な説明

図1は、(NZW×BXS_B)F₁マウスにおける致死に対する抗gp39抗体MR1の抑制効果を示す。▲：MR1 (500 μ g/マウス)、△：対照群、#：p<0.05 (Log-rank検定)。

図2は、(NZW×BXS_B)F₁マウスの血小板減少に対するMR1の抑制効果を示す。▲：MR1 (500 μ g/マウス)、△：対照群、*：p<0.05 (経時的分散分析)。値は生存マウスでの平均値±標準誤差を示す。

図3は、(NZW×BXS_B)F₁マウスの血漿中抗血小板IgG抗体価に対するMR1の抑制作用を示す。▲：MR1 (500 μ g/マウス)、△：対照群、*：p<0.05 (経時的分散分析)。値は生存マウスでの平均値±標準誤差を示す。

図4は、(NZW×BXS_B)F₁マウスにおける血小板結合性抗血小板IgG抗体価に対するMR1の抑制作用を示す。▲：MR1 (500 μ g/マウス)、△：対照群、*：p<0.05 (経時的分散分析)。値は生存マウスでの平均値±標準誤差を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の種々の形態を以下の項目について詳細に説明する。

1. gp39アンタゴニスト：T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤をgp39アンタゴニストと定義する。gp39アンタゴニストには、gp39と相互作用する薬剤のみならず、CD40と相互作用する薬剤も含まれるものである。gp39アンタゴニストはgp39に対して向けられた抗体（例えばgp39に対するモノクローナル抗体）、gp39に対して向けられた抗体のフラグメント（例えばFab又は(Fab')₂フラグメント）、キメラ抗体又はヒト化抗体、可溶性(soluble)CD40又は可溶性CD40L及びそれらのフラグメント、又は、その他の、gp39とCD40の相互作用を阻害する化合物であってよい。

gp39アンタゴニストの、gp39とCD40との相互作用を阻害する性質は、例えば、標識可溶性CD40の活性化ヘルパーT細胞への結合を抑制するか否かにより判定することができる。標識可溶性CD40は、可溶性CD40を、例えば特開平6-220096号公報の実施例1に記載の方法により作製し、適当な標識物質、例えば蛍光物質、放

放射性同位元素等により標識することにより調製できる。また、活性化ヘルパーT細胞は、例えば特開平6-220096号公報の実施例1に記載の方法に従い、抗CD3抗体等で活性化を行うことにより調製できる。標識可溶性CD40の活性化ヘルパーT細胞への結合の評価は、例えば蛍光標識した可溶性CD40を用いて、FACSにより行うことができる。

2. 抗gp39抗体：哺乳動物（例えばマウス、ハムスター又はウサギ）は、該哺乳動物において免疫応答を引き起こす免疫原の形態のgp39蛋白質又は蛋白質断片（例えばペプチド断片）で免疫することができる。

gp39蛋白質はgp39 cDNA (Armitage et al., Nature, 357: 80-82, 1992、Hollembaugh et al., EMBO J., 11: 4313-4319, 1992) を組み込んだ発現ベクターを宿主細胞、例えば細菌又は哺乳類細胞株中で発現させ、培養液から標準的な方法に従ってgp39蛋白質を精製することができる。また、例えばGST等との融合蛋白質として発現させ、GSTとの融合蛋白質の場合はグルタチオンカラムにより精製しても構わない。gp39ペプチドはgp39のアミノ酸配列 (Armitage et al., Nature, 357: 80-82, 1992、Hollembaugh et al., EMBO J., 11: 4313-4319, 1992) に基づき、公知の方法（例えば、F-moc又はT-boc化学合成）により合成することができ、合成されたペプチドは適当な担体、例えばKLHと結合させることで免疫原性を高めることも許される。

精製されたgp39蛋白質又はペプチド断片をアジュバントと共に免疫後、抗血清を得ることができ、所望なら抗血清からポリクローナル抗体を単離することができる。また、モノクローナル抗体を産生するには、抗体産生細胞（リンパ球）を免疫動物より回収し、標準的な細胞融合法によりミエローマ細胞と融合させて細胞を不死化し、ハイブリドーマ細胞を得る。かかる技術は当該技術分野では確立された方法であり、適当なマニュアル (Harlow et al, Antibodies: A Laboratory Manual, 1998, Cold Spring Harbor Laboratory) に準じて行うことができる。更に、モノクローナル抗体はヒトモノクローナル抗体を産生するためのヒトB細胞ハイブリドーマ法 (Kozbar et al., Immunol. Today, 4: 72, 1983)、EBV-ハイブリドーマ法 (Cole et al., Monoclonal Antibody in Cancer Therapy, 1985, Allen R. Bliss, Inc., pages 77-96)、Combinatorial抗体ライブラリーのスクリー

ニング (Huse et al., Science, 246: 1275, 1989) 等他の方法により作製しても良い。

本明細書における抗体は、gp39と特異的に結合する抗体のフラグメント、例えばFab又は(Fab')₂フラグメントをも包含するものである。

ヒト以外の動物、例えばマウスを免疫動物として作製されたマウスモノクローナル抗体は、ヒトに投与した場合異種蛋白質として認識されて、モノクローナル抗体に対する免疫応答を生じさせてしまうことが多い。この問題点を回避する一つの方法はキメラ抗体、すなわち抗原結合領域がマウスモノクローナル抗体由来、それ以外の領域がヒト抗体由来の抗体である。本発明における抗体はキメラ抗体も含むものである。キメラ抗体としては、抗原結合領域としてマウスモノクローナル抗体の変域全体を使ったキメラ抗体 (Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851, 1985、Takeda et al., Nature, 314: 452, 1985)、また抗原結合領域としてヒト由来のフレームワーク領域とマウスモノクローナル抗体由来の超可変領域を組み合わせて使ったキメラ抗体 (Teng et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 7308-12, 1983、Kozbar et al., Immunol. Today, 4: 7279, 1983) が挙げられるが、本発明はこれに限定されるものではない。

本発明のITP予防剤は、ITPの発症（再燃を含む）の予防のために、ITPの発症が予測される患者（ステロイド剤等の投与により緩解期にあるITPの患者を含む）に対して投与できる。

本発明のITP予防剤の投与は、注射（皮下、静脈内など）などの常法により行うことができる。

ITP予防剤の形態は、投与方法により適宜選択され、例えば、注射用途に適した医薬組成物としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液および滅菌注射溶液または分散液を即座に調製するための滅菌粉末が挙げられる。注射用途に適した医薬組成物はいずれの場合においても滅菌されていなければならない、容易な注射器操作が可能な程度に流体でなければならない。該組成物は製造および貯蔵条件下で安定でなければならない、細菌や真菌などの混入微生物の作用から保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールな

ど)、およびこれらの適当な混合物を含む溶媒であるかあるいは分散媒体であつてよい。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合は必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用からの保護は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、たとえばバラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより行うことができる。多くの場合等張剤、例えば糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどが組成物中に含まれているのが好ましいであろう。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムやゼラチンなどを組成物中に配合することにより行うことができる。

注射用溶液の調製は、必要なら上記成分の1またはその組合せとともに所要量の活性化化合物(gp39アンタゴニスト)を適当な溶媒中に配合し、ついで滅菌濾過することにより行うことができる。一般に分散液の調製は、基本的な分散媒体と上記から選ばれた必要な他の成分を含む滅菌媒体中に活性化化合物を配合することにより行う。滅菌注射溶液調製のための滅菌粉末の場合は、好ましい調製法は真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより活性成分と前もって滅菌濾過した所望の追加成分との粉末が得られる。

ITP予防剤の投与量は、ITPの発症を予防するのに十分な量であり、患者の年齢、性差、薬剤に関する感受性、投与方法、疾患の履歴などにより変化し得る。

実施例

本発明を下記実施例により更に詳しく説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

以下の実施例で使用した抗gp39抗体MR1 (Noelle et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 6550-54, 1992) は、ハムスターで作製したマウスgp39に対するモノクローナル抗体でPharMingen社より入手可能 (Catalog No.: PM-09020D or PM-09021D) である。またMR1産生細胞は、American Type Culture Collection (ATCC) より入手可能である (ATCC No.: HB-11048)。

使用した(NZW×BXSb)F₁マウスは、生後3ヶ月以降に血中に血小板に対する自

己抗体が出現し、加齢と共に血小板数の著明な減少が見られ（池原，代謝，26：169-179，1989）、ITPのモデルとも考えられている（Adachi et al., Immunobiol., 198: 451-64, 1998）。このマウスは日本SLCより入手可能である。

実施例1 (NZW×BXS_B)F₁マウスにおける致死に対するMR1の抑制効果

MR1の、(NZW×BXS_B)F₁マウスにおける致死に対する抑制効果を検討した。MR1 (Noelle et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 6550-54, 1992) は、Noelle博士より分与されたMR1産生細胞の培養上清よりプロテインAを用いて精製して使用した。MR1及び陰性対照のハムスターIgGは、マウス腹腔内に500 μ g/200 μ L/回の用量で5～16週齢にわたって週1回投与した。

その結果、ハムスターIgGを投与した(NZW×BXS_B)F₁対照群では9週齢より死亡が観察された。この群では15週齢までに生存率は50%に低下し、試験終了時の17週齢までこのレベルで推移した。一方、MR1投与群では試験期間中全く死亡例は認められず、この群の生存率は対照群に比べ統計学的に有意に改善された ($p < 0.05$ 、図1)。

実施例2 (NZW×BXS_B)F₁マウスの血小板減少に対するMR1の抑制効果

MR1の、(NZW×BXS_B)F₁マウスの血小板減少に対する抑制効果を検討した。MR1及び陰性対照のハムスターIgGを、マウス腹腔内に500 μ g/200 μ L/回の用量で5～16週齢にわたって週1回投与した。採血は5, 9, 13, 17週齢時にエーテル麻酔下、眼底より約300 μ Lをヘパリン処理ヘマトクリット毛細管を用いて行い、血液をEDTA処理チューブに採取した。また採血した血液中の血小板数は、総合血液学検査装置システムTechnicon H・1TM システム (Bayer Corporation, Tarry Town, NY) を用いて測定した。

その結果、ハムスターIgG対照群マウスの血小板数は13及び17週齢において5週齢時に比較してそれぞれ26及び45%の減少が認められた。一方MR1投与群では試験終了時の17週齢においても殆ど血小板数の低下は認められず、MR1群と対照群との間には統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.05$ 、図2)。

実施例3 (NZW×BXS_B)F₁マウスの血漿中抗血小板IgG抗体価に対するMR1の抑制作用

MR1の、(NZW×BXS_B)F₁マウスの血漿中抗血小板IgG抗体価に対する抑制作用を検討した。血漿中抗血小板抗体価は、実施例2で採取した血液より分離した血漿を、96ウェルプレートにグルタルアルデヒドで固定したマウス血小板と反応させた後、ペルオキシダーゼ標識抗マウスIgGで検出するELISAにより測定した。抗体価は同系マウスの35週齢血清を標準血清として用い、その血清を1000 U/mlとして実試料の抗体価 (A.U./ml) を算出した。

その結果、ハムスターIgG対照群では血漿中抗血小板IgG抗体価が9週齢より上昇し、13週齢でピークに達した。MR1はこの血中自己抗体の上昇を試験終了時の17週齢までほぼ完全に抑制しており、MR1群と対照群との間には統計学的に有意な差が認められた ($p<0.05$ 、図3)。

実施例4 (NZW×BXS_B)F₁マウスにおける血小板結合性抗血小板IgG抗体価に対するMR1の抑制作用

MR1の、(NZW×BXS_B)F₁マウスの血小板結合性抗血小板IgG抗体価に対する抑制作用を検討した。血小板結合性抗血小板抗体価は、実施例2で採取した血液より分離した血小板を、FITC標識抗マウスIgG(Fc)と反応させて、血小板に結合した蛍光色素をFACScanTM フローサイトメーター(Beckton-Dickinson, San Jose, CA)を用いて測定し、BALB/cマウスの血小板(陰性対照)に比して高い蛍光強度を示す血小板の比率を各個体毎に算出して、この値を血小板結合性抗血小板IgG抗体価として表した。

その結果、ハムスターIgG対照群のマウスでは13週齢以降血小板結合性抗血小板IgG抗体の上昇が認められた。これらのマウスでは平均して13週齢では約87%、17週齢では約83%の血小板上にIgG抗体が検出された。これに対しMR1投与群では試験終了時17週齢までこのパラメーターの明らかな上昇は見られず、MR1群と対照群との間には統計学的に有意な差が認められた ($p<0.05$ 、図4)。

産業上の利用可能性

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の発症が予測された場合、gp39アンタゴニストを予防的に投与し、ITPの発症を防止することが可能となる。

請求の範囲

1. T細胞表面上の接触依存性のヘルパーエフェクター機能を媒体する受容体gp39と、抗原呈示細胞表面上のCD40との間の相互作用を阻害する薬剤を有効成分とする特発性血小板減少性紫斑病（ITP）予防剤。
2. 薬剤が抗gp39抗体である請求項1に記載のITP予防剤。

1/2

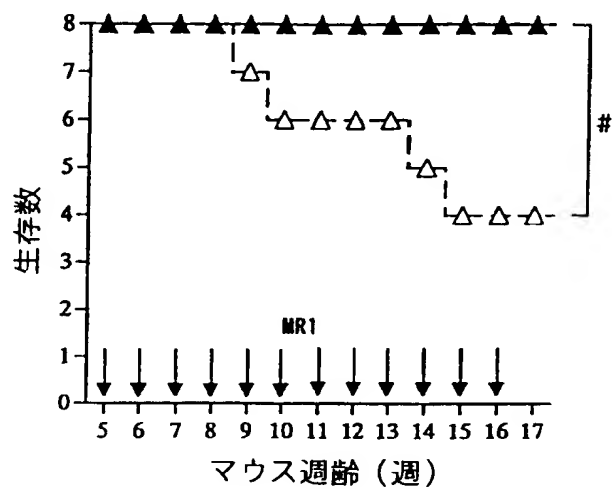


図 1

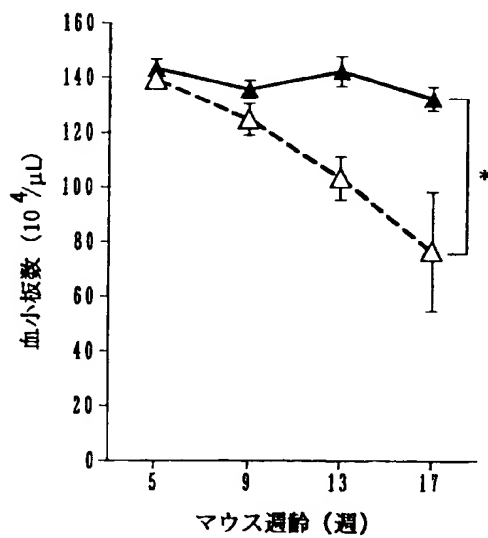


図 2

2/2

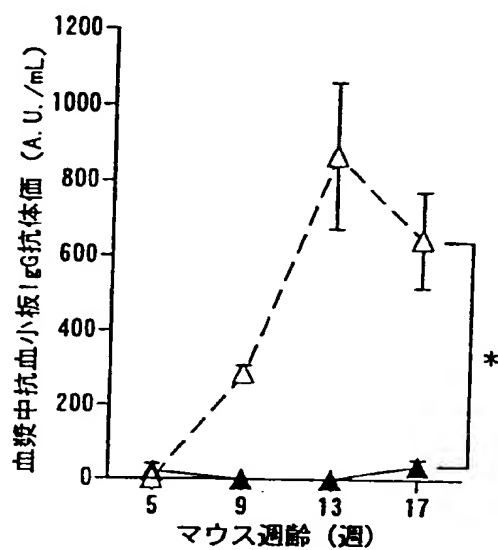


図 3

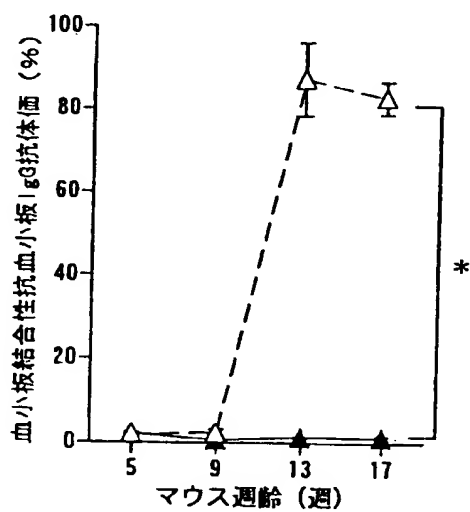


図 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K39/395, A61P7/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K39/395, A61P7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 99/27948, A2 (CANADIAN BLOOD SERVICES), 10 June, 1999 (10.06.99),	1
P, Y	whole document, especially claim 23 (Family: none)	2
X	WO, 98/39026, A2 (BIOGEN INC.),	1
Y	11 September, 1998 (11.09.98), whole document (Family: none)	2
X	WO, 98/30241, A1 (BIOGEN INC.),	1
Y	16 July, 1998 (16.07.98), whole document & EP, 966302, A1	2
X	EP, 651797, A1 (CHIRON CORP.),	1
Y	10 May, 1998 (10.05.98), whole document & US, 5677165, A & US, 6004552, A & US, 6056959, A & US, 5874082, A	2
X	WO, 97/31025, A1 (CHIRON CORP.),	1
Y	28 August, 1997 (28.08.97),	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 August, 2000 (17.08.00)Date of mailing of the international search report
29 August, 2000 (29.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03478

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	whole document & EP, 896585, A1 & US, 9731025, A WO, 95/06666, A2 (TRUSTEES of DARTMOUTH COLLEGE), 09 March, 1995 (09.03.95), whole document & EP, 721469, A1 & EP, 721346, A1 & EP, 742721, A1 & US, 5869049, A & US, 5747037, A & US, 5876718, A & JP, 9-502186, A & JP, 9-502184, A & JP, 9-502186, A	2
Y	WO, 95/06480, A1 (TRUSTEES of DARTMOUTH COLLEGE), 09 March, 1995 (09.03.95), whole document & EP, 742721, A1 & US, 5942229, A & JP, 9-502184, A	2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K39/395, A61P7/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K39/395, A61P7/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X / P, Y	WO, 99/27948, A2 (CANADIAN BLOOD SERVICES) 10.6月.1999(10.06.99) whole document, especially claim 23 (ファミリーなし)	1 / 2
X/ Y	WO, 98/39026, A2 (BIOGEN INC.) 11.9月.1998(11.09.98) whole document (ファミリーなし)	1/ 2
X/ Y	WO, 98/30241, A1 (BIOGEN INC.) 16.7月.1998(16.07.98) whole document & EP, 966302, A1	1/ 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.08.00

国際調査報告の発送日

29.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ Y	EP, 651797, A1 (CHIRON CORP.) 10. 5月 1995 (10. 05. 95) whole document & US, 5677165, A & US, 6004552, A & US, 6056959, A & US, 5874082, A	1/ 2
X/ Y	WO, 97/31025, A1 (CHIRON CORP.) 28. 8月. 1997 (28. 08. 97) whole document & EP, 896585, A1 & US, 9731025, A	1/ 2
Y	WO, 95/06666, A2 (TRUSTEES of DARTMOUTH COLLEGE) 9. 3月. 1995 (09. 03. 95) whole document & EP, 721469, A1 & EP, 721346, A1 & EP, 742721, A1 & US, 5869049, A & US, 5747037, A & US, 5876718, A & JP, 9-502186, A & JP, 9-502184, A & JP, 9-502186, A	2
Y	WO, 95/06480, A1 (TRUSTEES of DARTMOUTH COLLEGE) 9. 3月. 1995 (09. 03. 95) whole document & EP, 742721, A1 & US, 5942229, A & JP, 9-502184, A	2

WEST

for
HPS Trailer Page

UserID: pgambel
Printer: cm1_8e12_gbelptr

Summary

Document	Pages	Printed	Missed
WO000072882	17	17	0
Total (1)	17	17	0